

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12 p, 5

[12 o, 17/04]

Gesuch eingereicht:

17. Mai 1960, 17 $\frac{3}{4}$  Uhr

Priorität:

USA, 10. Juni 1959

Patent eingetragen:

31. Mai 1962

Patentschrift veröffentlicht:

14. Juli 1962

## HAUPTPATENT

CIBA Aktiengesellschaft, Basel

## Verfahren zur Herstellung neuer Guanidine

Robert Paul Mull, Florham Park (N.J., USA), ist als Erfinder genannt worden

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von neuen Guanidinen, nämlich der Alkylenimino-niederalkyl-guanidine, in denen der Alkyleniminoring 4—10 Kohlenstoffatome als Ringglieder enthält und gegebenenfalls durch Kohlenwasserstoffe substituiert ist und der Niederalkylrest die Guanido- von der Iminogruppe durch 2—7 Kohlenstoffatome trennt.

Die Alkyleniminogruppe dieser Verbindungen bildet einen 5—11gliedrigen Ring, vornehmlich aber mit 6—8 Ringkohlenstoffatomen einen 7—9gliedrigen Ring.

Als Kohlenwasserstoffreste kommen z. B. Niederalkylgruppen, wie Methyl oder Äthyl, in Frage. Die Alkyleniminogruppe steht beispielsweise für Pyrrolidino, Piperidino, Hexa-, Hepta-, Octa-, Nona- oder Dekamethylenimino bzw. die entsprechenden, wie oben angegeben, ringsubstituierten Gruppen.

Der die Alkyleniminogruppe mit der Guanidogruppe verbindende Alkylenrest kann gerade oder verzweigt sein und enthält vorzugsweise nur 2—3 Kohlenstoffatome. Er steht somit speziell für 1,2-Äthylen, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylen, aber beispielsweise auch für 1,3-, 2,3- oder 1,4-Butylen, 1,4- oder 1,5-Pentylen, 1,6-Hexylen oder 1,7-Heptylen.

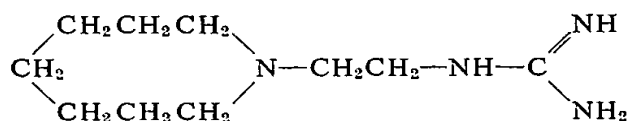
In erhaltenen Verbindungen kann die Guanidogruppe acyliert werden, besonders mit Carbonsäuren, wie aliphatischen Carbonsäuren, z. B. Alkancarbonsäuren, beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure oder Trimethylelessigsäure, substituierten Alkancarbonsäuren, beispielsweise Trifluoressigsäure, Hydroxyessigsäure oder Cyclopentylpropionsäure, oder Alkensäuren, beispielsweise Acrylsäure, oder aromatischen Carbonsäuren, z. B. monocyclischen, aromatischen Carbonsäuren, beispielsweise Benzoesäure, Hydroxybenzoesäure oder Aminobenzoesäure, oder bicyclischen, aromatischen Carbonsäuren, wie

1-Napththoesäure oder 2-Napththoesäure, oder heterocyclischen Carbonsäuren, beispielsweise Nicotin-, Isonicotin- oder 2-Furan-carbonsäure.

Salze der neuen Verbindungen sind besonders solche mit therapeutisch verwendbaren Säuren, wie anorganischen Säuren, z. B. Halogenwasserstoffsäuren, beispielsweise Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure, Perchlorsäure, Salpetersäure oder Thiocyanensäure, Schwefel- oder Phosphorsäuren, oder organischen Säuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Hydroxymaleinsäure, Dihydroxymaleinsäure, Benzoesäure, Phenylelessigsäure, 4-Amino-benzoesäure, 4-Hydroxy-benzoesäure, Anthranilsäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Salicylsäure, 4-Amino-salicylsäure, 2-Phenoxy-benzoesäure, 2-Acetoxy-benzoesäure, Methansulfonsäure, Athansulfonsäure, Hydroxyäthansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluol-sulfonsäure, Naphthalinsulfonsäure oder Sulfanilsäure, oder Methionin, Tryptophan, Lysin oder Arginin. Dabei können Mono- oder Polysalze vorliegen.

Die neuen Guanidinderivate und ihre Salze zeigen blutdrucksenkende Wirksamkeit und können als blutdrucksenkende Mittel, besonders bei neurogener oder renaler Hypertension, verwendet werden. Sie sind, insbesondere die Alkyleniminoalkylguanidine, in denen die Alkyleniminogruppe 6—8 Kohlenstoffatome, ganz besonders 7 Kohlenstoffatome, aufweist und die keinen weiteren Substituenten oder nur eine Methylgruppe als Substituenten enthalten, wie auch ihre Salze, durch eine langandauernde Wirksamkeit ausgezeichnet. Eine ganz ausgezeichnete Wirksamkeit zeigen diejenigen der oben genannten Alkyleniminoniederalkylguanidine, in denen der Alkylrest

2—3 Kohlenstoffatome enthält, wie auch deren Salze. Aus dieser Gruppe ragt in erster Linie noch das 2-Heptamethylenimino-äthyl-guanidin der Formel



und dessen Säureadditionssalze, im besonderen dessen Sulfat, hervor.

Die neuen Verbindungen sollen als Heilmittel in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche diese Verbindungen zusammen mit pharmazeutischen, organischen oder anorganischen, festen oder flüssigen Trägerstoffen, die für enterale, z. B. orale, oder parenterale Gabe geeignet sind, enthalten.

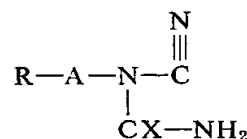
Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man in einem N-(Alkylenimino-niederalkyl)-N-cyan-harnstoff oder -thioharnstoff, worin die Alkyleniminogruppe 4—10 Ringkohlenstoffatome enthält und gegebenenfalls durch Kohlenwasserstoffe substituiert ist und der Niederalkylrest die Imino- von der Cyan-harnstoffgruppe durch 2—7 Kohlenstoffatome trennt, die N-Cyan-harnstoff- bzw. -thioharnstoffgruppe durch Erhitzen in saurem wäßrigem Medium in die Guanidingruppe überführt. Wenn erwünscht, können erhaltene Verbindungen nach bekannten Methoden acyliert und/oder erhaltene Salze in die freien Verbindungen oder erhaltene freie Verbindungen in ihre Salze umgewandelt werden.

Die erfindungsgemäße Umwandlung der N-Cyan-harnstoff- bzw. -thioharnstoffgruppe in die Guanidin-Gruppe wird beispielsweise mit verdünnten wäßrigen Mineralsäuren, wie wäßriger Schwefelsäure, durchgeführt, wobei gleichzeitig auch entsprechende Biuretverbindungen als Nebenprodukt entstehen können.

Die genannten Ausgangsstoffe werden beispielsweise durch folgende Reaktionsstufen erhalten: Durch Reaktion eines Alkylenimins mit einem reaktionsfähig veresterten Cyan-niederalkanol, z. B. einem Cyan-niederalkylhalogenid, worin Halogen z. B. für Chlor oder Brom steht, oder mit einem Niederalkenylcyanid, worin die Doppelbindung durch die Cyangruppe aktiviert ist, erhält man Alkylenimino-niederalkyl-cyanide. In diesen wird sodann die Cyan-Gruppe durch Reduktion in die Methylenaminogruppe übergeführt, beispielsweise durch katalytische Hydrierung, wie Behandlung mit Wasserstoff, in Gegenwart eines ein Metall der 8. Gruppe des periodischen Systems enthaltenden Katalysators, z. B. Palladiummohr oder Raney-Nickel, oder vorzugsweise durch Behandlung mit einem Dileichtmetallhydrid, wie Lithium-, Natrium- oder Magnesium-aluminiumhydrid, oder mit Aluminiumhydrid oder Aluminiumborhydrid, falls notwendig, in Gegenwart eines Aktivators, wie Aluminiumchlorid. Äquivalente Mengen

eines so erhaltenen Alkylenimino-niederalkylamins setzt man sodann mit einem Halogencyan, wie Chlor- oder Bromcyan, vorzugsweise in einem inerten Verdünnungsmittel, z. B. Diäthyläther, an einem Alkylenimino-niederalkyl-cyanamid um. Die so gewonnenen Alkylenimino-niederalkyl-cyanamide bringt man hierauf mit einem Ammonium- oder Metallcyanat oder -thiocyanat, vorzugsweise einem Alkalimetall-, wie Natrium- oder Kaliumcyanat oder -thiocyanat, in neutralem Medium, z. B. in Gegenwart von Wasser, zur Umsetzung und erhält die gewünschten N-(Alkylenimino-niederalkyl)-N-cyan-harnstoffe.

Besonders wertvolle Ausgangsprodukte sind solche der Formel



worin R für eine Alkyleniminogruppe mit 6—8 Ringkohlenstoffatomen, A für einen 1,2-Äthylen-, 1,2-, 2,3- oder 1,3-Propylenrest und X für ein Sauerstoff- oder Schwefelatom steht, z. B. N-(2-Heptamethylenimino-äthyl)-N-cyan-harnstoff oder -thioharnstoff.

In den erhaltenen Alkylenimino-niederalkyl-guanidinen kann die Guanidogruppe acyliert werden, beispielsweise durch Behandlung der Guanidinverbindung mit einem reaktionsfähigen, funktionellen Derivat einer Carbonsäure, z. B. einem Halogenid, wie Chlorid, oder einem Anhydrid. Hierbei kann man die Reaktionskomponenten in Anwesenheit inerten Verdünnungsmittel, z. B. Kohlenwasserstoffen, wie Pentan, Hexan, Benzol, Toluol oder Xylol, oder tertiären organischen Basen, z. B. flüssigen Pyridinen, wie Pyridin oder Collidin, oder in Abwesenheit solcher umsetzen, z. B. durch Erhitzen mit dem Acylierungsmittel, z. B. Essigsäureanhydrid, allein, im offenen oder geschlossenen Gefäß unter Druck.

Die neuen Guanidinverbindungen werden entweder als freie Verbindungen oder in Form ihrer Salze erhalten. Ein Salz kann in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Behandlung mit einem stark alkalischen Mittel, wie wäßrigem Alkalimetallhydroxyd, z. B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxyd, oder mit starken Anion-Austauscherharzen, wie quaternären Ammonium-Austauscherharzen, in die freie Verbindung übergeführt werden. Von den freien Basen können mit geeigneten, beispielsweise den eingangs erwähnten, anorganischen oder organischen Säuren therapeutisch anwendbare Additionssalze hergestellt werden. Die Umsetzung mit Säuren erfolgt vorzugsweise in geeigneten Verdünnungsmitteln, z. B. Niederalkanolen, wie Methanol, Äthanol, n-Propanol oder i-Propanol, Äthern, wie Diäthyläther oder Dioxan, Estern, wie Essigsäureäthylester oder Mischungen dieser. Hierbei können basische, neutrale, saure oder gemischte Salze erhalten werden.

Im folgenden Beispiel sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

#### Beispiel

Eine Mischung von N-(2-Heptamethylenimino-  
5 äthyl)-N-cyan-harnstoff und 6n wäßriger Schwefel-  
säure erhitzt man 3 Stunden auf 50—80°; nach dem  
Abkühlen kristallisiert das 2-Heptamethylenimino-  
äthyl-guanidin-sulfat aus und kann durch Kristalli-  
sation aus wäßrigem Äthanol gereinigt werden;  
10 F. 276—281° (Zersetzung).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

Auf 23,4 g 2-Heptamethylenimino-äthylamin,  
gelöst in Diäthyläther, läßt man 16 g Brom-  
cyan einwirken, worauf man aus dem gebilde-  
15 ten 2-Heptamethylenimino-äthyl-cyanamid-hydro-  
bromid durch Umsetzung mit der stöchiometrischen  
Menge einer Lauge die Base freisetzt.

18,1 g des erhaltenen 2-Heptamethylenimino-  
20 äthyl-cyanamids und 16,2 g Kaliumcyanat löst man  
in Wasser und läßt das Reduktionsgemisch 24 Stun-  
den stehen. Das überschüssige Cyanat zerstört man  
durch Zusatz von Salpetersäure, worauf man mit  
Silbernitrat das Silbersalz des erhaltenen N-(2-Hepta-  
25 methylenimino-äthyl)-N-cyan-harnstoffes ausfällt.  
Dieses suspendiert man in warmem Wasser, fügt  
Salzsäure zu und filtriert vom ausgefallenen Silber-  
chlorid ab.

In analoger Weise erhält man das 2-Piperidino-  
30 äthyl-guanidin-sulfat vom F. 203—207° (Zersetzung),  
das 2-Dekamethylenimino-äthyl-guanidin-sulfat vom  
F. 260—273° (Zersetzung), das 2-Hexamethylen-  
imino-äthyl-guanidin-sulfat vom F. 233—236° (Zer-  
setzung), das 2-Oktamethylenimino-äthyl-guanidin-  
35 sulfat vom F. 272—275° (Zersetzung) oder das

3-Heptamethylenimino-propyl-guanidin-sulfat vom  
F. 248—252° (Zersetzung).

#### PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von Alkylenimino-  
niederalkyl-guanidinen, worin der Alkyleniminoring 40  
4—10 Kohlenstoffatome als Ringglieder enthält und  
gegebenenfalls durch Kohlenwasserstoffe substituiert  
ist und der Niederalkylrest die Guanido- von der  
Iminogruppe durch 2—7 Kohlenstoffatome trennt,  
und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man in 45  
einem entsprechenden N-(Alkylenimino-niederalkyl)-  
N-cyan-harnstoff oder -thioharnstoff die N-Cyan-  
harnstoff- bzw. -thioharnstoffgruppe durch Erhitzen  
in saurem wäßrigem Medium in die Guanidingruppe  
überführt. 50

#### UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch ge-  
kennzeichnet, daß man in erhaltenen Verbindungen  
die Guanidingruppe acyliert.

2. Verfahren nach Patentanspruch und Unter- 55  
anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man solche  
Ausgangsstoffe verwendet, worin die Alkylenimino-  
gruppe 6—8 Kohlenstoffatome enthält.

3. Verfahren nach Patentanspruch und den Un-  
teransprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, 60  
daß man solche Ausgangsstoffe verwendet, worin die  
Alkyleniminogruppe 6—8 Kohlenstoffatome ent-  
hält und der Niederalkylrest für 1,2-Äthylen, 1,2-,  
2,3- oder 1,3-Propylen steht.

4. Verfahren nach Patentanspruch und den Un- 65  
teransprüchen 1—3, dadurch gekennzeichnet, daß  
man N-(2-Heptamethylenimino-äthyl)-N-cyan-harn-  
stoff oder -thioharnstoff als Ausgangsstoffe ver-  
wendet.

CIBA Aktiengesellschaft

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**